



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 197 18 181 A 1

⑳ Aktenzeichen: 197 18 181.3
㉔ Anmeldetag: 30. 4. 97
㉕ Offenlegungstag: 5. 11. 98

㉑ Int. Cl.⁶:
C 07 D 233/54
C 07 D 401/12
C 07 D 401/10
C 07 D 407/12
C 07 D 401/12
C 07 D 209/14
C 07 D 239/88
C 07 D 215/20
A 61 K 31/415
A 61 K 31/47
A 61 K 31/505

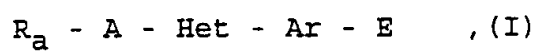
DE 197 18 181 A 1

// C07D 521/00(C07D 401/12,217:24,233:64) (C07D 401/10,211:18, 233:54)C07D 333/06, 217/12,277/22, 247/00

㉑ Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

㉒ Erfinder:
Ries, Uwe, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Binder, Klaus, Dipl.-Biol. Dr., 65187 Wiesbaden, DE;
Zimmermann, Rainer, Dipl.-Bio.-Chem. Dr., 88441
Mittelbiberach, DE

㉓ Disubstituierte bicyclische Heterocyclen, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel
㉔ Die vorliegende Erfindung betrifft neue disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel

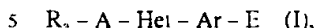


in der
A, E, Ar, Het und R_a wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Regioisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. So stellen die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen E eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen E eine $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Thrombin-hemmende und die Thrombinzeit verlängernde Wirkung.

DE 197 18 181 A 1

Express Mail No. EJ881198617US
PD-5712-01-MJA

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue disubstituierte bicyclische Heterocyclus der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Regioisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen E eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen E eine $R_b\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})$ -Gruppe darstellt, sowie deren Tautomere und deren Regioisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Thrombin-hemmende und die Thrombinzeit verlängernde Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

A eine Phenyl- C_{1-3} -alkylengruppe, in der der Phenylteil durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(\text{C}_{1-3}$ -Alkyl)aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte $n\text{-C}_{2-6}$ -Alkylengruppe oder

eine C_{5-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylengruppe, in der die mit dem Rest R_a verknüpfte Methylengruppe des Cycloalkylteils durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei die Verknüpfung mit dem Stickstoffatom des Restes Het jeweils über den Alkylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen erfolgt,

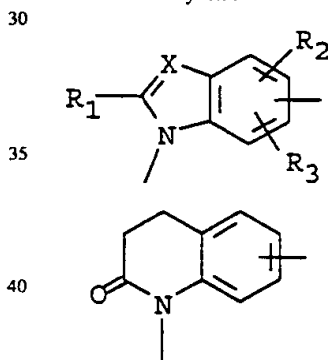
E eine Cyano- oder $R_b\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})$ -Gruppe, in der

R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

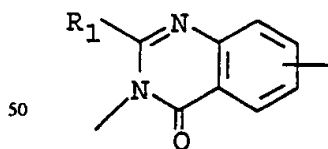
Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylenengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



oder



in denen

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppen und

X ein Stickstoffatom oder ein gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituiertes Kohlenstoffatom darstellen, und R_a eine Phenyl- C_{1-3} -alkoxygruppe,

eine durch eine Phenyl- C_{1-3} -alkylengruppe substituierte Aminogruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkanoylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Diphenyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe substituierte Amino- oder C_{1-3} -Alkylaminogruppe,

eine Phenylaminocarbonylgruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder durch einen in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- C_{1-3} -Alkylaminogruppe substituiert sein kann,

oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten Phenyl- C_{1-3} -alkylen- oder $n\text{-C}_{2-6}$ -Alkylengruppe darstellt,

(a) auch eine $R_4\text{-SO}_2\text{NR}_5$ -Gruppe,

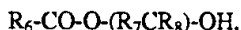
oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten C₅₋₇-Cycloalkylen-C₁₋₃-alkylengruppen darstellt, in denen die mit dem Rest R₃ verknüpfte Methylengruppe des Cycloalkylteils durch ein Stickstoffatom ersetzt ist,

(b) auch eine R₄-SO₂-Gruppe, in denen

R₄ eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-C₁₋₃-Alkylaminogruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Aminophenylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Tetrahydrochinolyl- oder Tetrahydroisochinolylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch einen in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-C₁₋₃-Alkyl-aminogruppe substituiert sein kann.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in der

R₆ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₇ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R₈ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

oder unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R₆CO-O-(R₇CR₈)-O-CO-Gruppe, in der R₆ bis R₈ wie vorstehend erwähnt definiert sind, zu verstehen.

Des weiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl-, Alkoxy- und Alkanoylteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine Phenylenmethylengruppe, in der der Phenylteil durch eine Methyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine n-C₂₋₄-Alkylengruppe oder

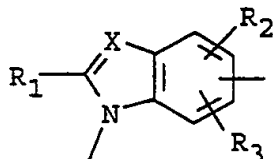
eine Cyclohexylenmethylengruppe, in der die mit dem Rest R₄ verknüpfte Methylengruppe des Cycloalkylteils durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei die Verknüpfung mit dem Stickstoffatom des Restes Het jeweils über den Methylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen erfolgt,

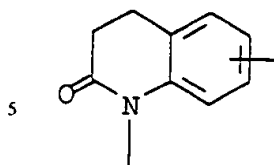
E eine Cyano- oder R₆NH-C(=NH)-Gruppe, in der

R₆ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe darstellt,

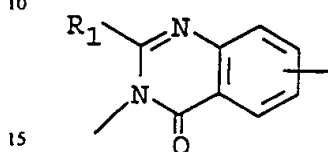
Ar eine Phenylengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel





oder



in denen

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R_2 ein Wasserstoffatom,

20 R_3 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppen und

X ein Stickstoffatom oder ein gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituiertes Kohlenstoffatom darstellen,

und R_4 eine Benzyloxygruppe,

eine durch eine Benzylgruppe substituierte Aminogruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine Methyl- oder

25 C_{2-3} -Alkanoylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Diphenyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe substituierte Amino- oder Methylaminogruppe,

eine Phenylaminocarbonylgruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-2} -Alkylgruppe substituiert sein kann,

wobei der Alkylsubstituent zusätzlich durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2-Stellung auch

durch eine Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

30 oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten Phenylenmethylen- oder $n-C_{2-4}$ -Alkylengruppe darstellt,

(a) auch eine $R_4-SO_2NR_5$ -Gruppe,

oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten Cyclohexylendiethylengruppen darstellt, in denen die mit dem Rest R_4 ver-

35 knüpfte Methylengruppe des Cycloalkylteils durch ein Stickstoffatom ersetzt ist,

(b) auch eine R_4-SO_2 -Gruppe, in denen

R_4 eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Methoxy- oder Aminogruppe substituierte Phenylgruppe, eine Naph-

thylgruppe, eine durch zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Aminophenylgruppe, eine gegebenenfalls durch

40 ein Chlor- oder Bromatom substituierte Thienylgruppe, eine Benzyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Tetrahydrochinolyl-

oder Tetrahydroisochinolylgruppe und

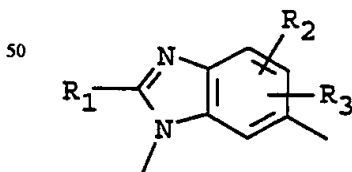
R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-2} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe

oder in 2-Stellung auch durch eine Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

45 deren Tautomere, deren Regioisomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



darstellt, wobei

die übrigen Reste wie eingangs definiert sind,

deren Tautomere, deren Regioisomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

60 A eine 1,4-Phenylenmethylengruppe, in der der Phenylteil durch eine Methyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Ami-

nocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine $n-C_{2-4}$ -Alkylengruppe oder

eine 1,4-Cyclohexylenmethylengruppe, in der die mit dem Rest R_4 verknüpfte Methylengruppe des Cycloalkylteils

65 durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei die Verknüpfung mit dem Stickstoffatom des Restes Het jeweils über den Me-

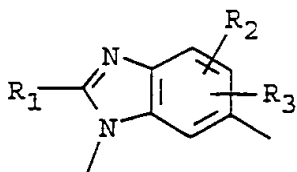
thylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen erfolgt,

E eine $R_6NH-C(=NH)$ -Gruppe, in der

R_6 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe darstellt,

Ar eine 1,4-Phenylengruppe,

Het einen bicyclis eterocyclus der Formel



wobei

R₂ ein Wasserstoffatom und

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppen darstellen.

und R₄ eine Benzyloxygruppe,

eine durch eine Benzylgruppe substituierte Aminogruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine Methyl- oder C₂₋₃-Alkanoylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Diphenyl-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe substituierte Amino- oder Methylaminogruppe,

eine Phenylaminocarbonylgruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₂-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2-Stellung auch durch eine Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten Phenylenmethylen- oder n-C₂₋₄-Alkylengruppe darstellt,

(a) auch eine R₄-SO₂NR₅-Gruppe,

oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten 1,4-Cyclohexylenmethylenengruppen darstellt, in denen die mit dem Rest R₄ verknüpfte Methylenengruppe des Cycloalkylteils durch ein Stickstoffatom ersetzt ist,

(b) auch eine R₄-SO₂-Gruppe, in denen

R₄ eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Methoxy- oder Aminogruppe substituierte Phenylgruppe, eine Naphthylgruppe, eine durch zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Aminophenylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom substituierte Thienylgruppe, eine Benzyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Tetrahydrochinolyl- oder Tetrahydroisochinolylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₂-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2-Stellung auch durch eine Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

deren Tautomere, deren Regioisomere, deren Gemische und deren Salze.

Beispielsweise seien als besonders bevorzugte Verbindungen folgende erwähnt:

(a) 4-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin und 4-{1-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin (Isomerenmisch),

(b) 4-{3-(4-Naphthalin-1-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin und 4-{1-(4-Naphthalin-1-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin (Isomerenmisch)

(c) 4-{3-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin,

(d) 4-{3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin,

(e) 4-{3-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin,

(f) 4-{3-[4-(2-Amino-phenyl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin,

(g) 4-{3-[4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino]-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin,

(h) 4-{3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin,

(i) 4-{2-Methyl-3-[4-(Methoxycarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin,

(j) 4-{2-Methyl-3-[4-(N-carboxymethyl-phenylaminocarbonyl)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin und

(k) 4-{3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-7-carboxy-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin

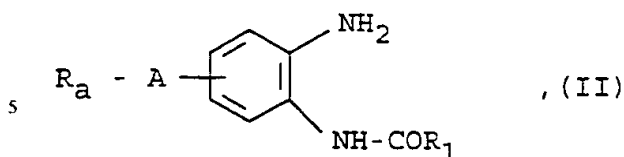
sowie deren Salze.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Het ein Benzimidazolylrest und E eine Cyano-

gruppe darstellen:

Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten Verbindung der allgemeinen Formel



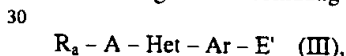
in der

10 R_a , A und R_1 wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Herstellung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel II erfolgt zweckmäßigerweise durch Acylierung eines entsprechenden o-Phenylendiamins vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Ether oder Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, oder durch Reduktion einer entsprechenden o-Amino-nitroverbindung.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine $R_b\text{NH-C(=NH)}$ -Gruppe bedeutet, in der R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, Ar, Het und R_a wie eingangs definiert sind und

35 E' eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete $Z_1\text{-(HN=)C}$ -Gruppe bedeutet, in der Z_1 eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzoyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_b' ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt.

45 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel III, in der $Z_1\text{-(HN=)C}$ -Gruppe bedeutet, erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel, in der E eine Cyanogruppe darstellt, mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine $NH_2\text{-C(=NH)}$ -Gruppe bedeutet: Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der,

R_a , A, Ar und Het wie eingangs definiert sind und

E'' eine Hydroxyaminogruppe darstellt.

65 Die Reduktion erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugs-

weise jedoch von 3 bar.

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R_a oder A eine Carboxygruppe enthält und E wie eingangs definiert ist oder R_a oder A wie eingangs definiert sind und E eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, Ar und Het wie eingangs definiert sind und

die R_a' -A-Gruppe und E'' die für die R_a -A-Gruppe und E eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß die R_a' -A-Gruppe eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und E wie eingangs definiert ist oder E' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt und die R_a' -A-Gruppe die für die R_a -A-Gruppe eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist oder die R_a' -A-Gruppe eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und E' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt.

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der mindestens einer der Reste R_a oder A eine Carboxygruppe enthält und E wie eingangs definiert ist oder R_a oder A wie eingangs definiert sind und E eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe darstellt.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z. B. der tert.-Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

deren Ester mit Alkanolen, z. B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Enthält die R_a' -A-Gruppe und/oder E'' in einer Verbindung der Formel VI beispielsweise die tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxy-carbonylgruppe, so können diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Enthält die R_a' -A-Gruppe und/oder E'' in einer Verbindung der Formel VI beispielsweise die Benzoyloxy- oder Benzoyloxy-carbonylgruppe, so können diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z. B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

e. Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe und R_a eine durch eine Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoylgruppe substituiert ist,

eine durch eine Diphenyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe substituierte Amino- oder C_{1-3} -Alkylaminogruppe,

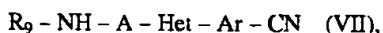
eine Phenylaminocarbonylgruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann, oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten Phenyl- C_{1-3} -alkylen- oder n- C_{2-6} -Alkylengruppe darstellt,

(a) auch eine $R_4-SO_2NR_5$ -Gruppe,

oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten C_{5-7} -Cycloalkylen- C_{1-3} -alkylengruppen darstellt, in denen die mit dem Rest R_a verknüpfte Methylengruppe des Cycloalkylteils durch ein Stickstoffatom ersetzt ist,

(b) auch eine R_4-SO_2 -Gruppe, in denen R_4 und R_5 wie eingangs definiert sind, darstellen:

Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, Ar und Het wie eingangs erwähnt definiert sind und

R_9 die für R_4 eingewählten Bedeutungen aufweist, ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkanoyl- oder Diphenyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe oder eine Phenylaminocarbonylgruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann, darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

5 $R_a' - X - Z_2$ (VIII),

in der

R_a' die für R_4 eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist oder ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl- oder Diphenyl- C_{1-3} -alkylgruppe

10 oder auch, wenn X eine Carbonylgruppe und Z_2 zusammen mit einem an den Stickstoffatom des Restes R_4 gebundenen Wasserstoffatom eine weitere Kohlenstoff-Stickstoffbinde darstellen, eine Phenylgruppe,

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und

Z_2 eine nukleophile Austrittsgruppe wie eine C_{1-8} -Alkoxygruppe, ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder auch, wenn R_a' kein Wasserstoffatom darstellt, eine Hydroxygruppe bedeuten,

15

oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel VIII wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder in einem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel VII gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel VIII wie deren Ester, Imidazolid oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem entsprechenden Amin als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin und die mit einem entsprechenden Isocyanat bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

30 f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die mindestens eine der bei der Definition der Reste R_a , A und Ar eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der R_6 -CO-O-(R_7 CR₈)-Gruppe für ein Carboxylgruppe enthält und E eine Cyanogruppe darstellt:

35 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

40 $R_a - A - \text{Het} - \text{Ar} - \text{CN}$ (IX),

in der

Het wie eingangs definiert ist,

R_a , A und Ar mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß mindestens einer der Reste R_a , A oder Ar eine Carboxylgruppe oder eine mittels eines Alkohols in eine entsprechende Estergruppe überführbare Gruppe enthält; mit einem Al-

45 kohol der allgemeinen Formel

$\text{HO} - R_{10}$ (X),

in der

50 R_{10} der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der R_6 -CO-O-(R_7 CR₈)-Gruppe für ein Carboxylgruppe darstellt, oder mit deren Formamidacetalen oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

55 $Z_3 - R_{11}$ (XI),

in der

R_{11} der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der R_6 -CO-O-(R_5 CR₆)-Gruppe für ein Carboxylgruppe und

Z_3 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

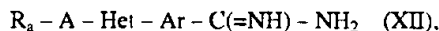
60 Die Umsetzung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel X wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Alkohol der allgemeinen Formel VI, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vor-

zugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C. durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C. vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C. durchgeführt.

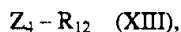
g. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die mindestens einen der bei der Definition der Reste R_a, A, Ar und E eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste enthält:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a, A, Het und Ar wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁₂ einen in vivo abspaltbaren Rest und

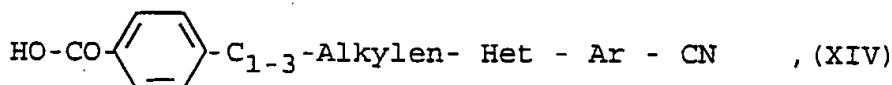
Z₄ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII, in der Z₄ eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kaliumtert.-butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C. durchgeführt.

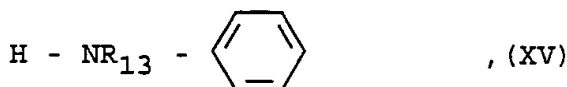
h. Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe und R_a eine Phenylaminocarbonylgruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder durch einen in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-C₁₋₃-Alkylaminogruppe substituiert sein kann, darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Het und Ar wie eingangs definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



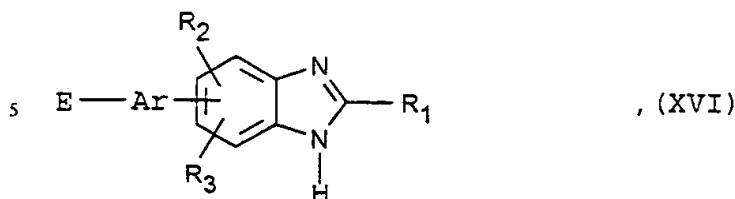
in der

R₁₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder durch einen in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-C₁₋₃-Alkylaminogruppe substituiert sein kann, darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonyl-diethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

i. Zur Herstellung von Benzimidazolen der allgemeinen Formel I, in denen E eine Cyanogruppe darstellt:

Umsetzung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel



10 in der
 R_1 bis R_3 , Ar und E wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der
 R_8 und A wie eingangs definiert sind und
 Z_4 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, z. B. eine Methansulfonyloxy-, Benzolsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellt.

20 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumtert.-butylat, Natriumhydrid, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

25 Bei der Umsetzung erhält man vorzugsweise ein Gemisch der 1- und 3-Isomeren, aus welchem anschließend durch Kristallisation oder chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminiumoxid, das entsprechende 1-Isomere abgetrennt wird.

30 Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe darstellt und die eine Amino- oder Iminogruppe oder eine der eingangs erwähnten monosubstituierten Aminogruppen enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe darstellt und die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in einen entsprechenden Ester oder Amid übergeführt werden.

35 Die Alkylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

40 Die reduktive Alkylierung wird zweckmäßigerweise mit einer entsprechenden Carbonylverbindung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid oder Lithiumborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z. B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar und vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

45 Die nachträgliche Acylierung, Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise entweder mit einer entsprechenden Säure in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, oder mit einem entsprechenden reaktionsfähigen Derivat hiervon wie deren Ester, Imidazolid oder Halogeniden in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin durch Umsetzung mit einem entsprechen Alkohol oder Amin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

65 Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.-Butyl-, Tri-
 tyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,
 als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und
 als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-,

tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydronolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butoxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimeton bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wäßrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVII, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

Des weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine $R_1NH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Regioisomeren, deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine thrombinhemmende Wirkung, eine die Thrombinzeit verlängernde Wirkung und eine Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor Xa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin,

B = 4-[3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin,

C = 4-[3-[4-(2-Amino-phenyl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin,

D = 4-[2-Methyl-3-[4-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin,

E = 4-[2-Methyl-3-[4-(N-carboxymethyl-phenylaminocarbonyl)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin und

F = 4-[3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-7-carboxy-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin

auf ihre Wirkung auf die Thrombinzeit wie folgt untersucht:

Material: Plasma, aus humanem Citratblut.

Test-Thrombin (Rind), 30 U/ml, Behring Werke, Marburg

Diethylbarbiturat-Puffer, ORWH 60/61, Behring Werke, Marburg

Biomatic B10 Koagulometer, Sarstedt

Durchführung

Die Bestimmung der Thrombinzeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Sarstedt.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäßen mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml Diethylbarbiturat-Puffer (DBA-Puffer) gegeben. Der Ansatz wurde für eine Minute bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,3 U Test-Thrombin in 0,1 ml DBA-Puffer wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt

mit der Eingabe von Thrombin in die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Plasmas. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effective Substanzkonzentration ermittelt, bei der die Thrombinzeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

- 5 Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Thrombinzeit (ED ₂₀₀ in µM)
A	0.14
10 B	0.15
C	0.14
D	0.07
E	0.20
F	0.13

- 15 Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und
20 der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen geeignet.

- Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 × täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

- 35 Beispiel 1

4-[3-(3-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(3-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin

- 40 a) 4'-Cyano-4-acetylamino-biphenyl

59,85 g (0,31 Mol) 4'-Cyano-4-amino-biphenyl werden in 600 ml Acetanhydrid suspendiert und 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach Filtration über Aktivkohle wird abgekühlt, die gebildeten weißen Kristalle werden abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet.

- 45 Ausbeute: 38,15 g (54% der Theorie),
Schmelzpunkt: 232–235°C

b) 4'-Cyano-4-acetylamino-3-nitro-biphenyl

- 50 6,4 g (27 mMol) 4'-Cyano-4-acetylamino-biphenyl werden bei 5°C portionsweise zu einer Mischung aus 50 ml rauchender Salpetersäure und 140 ml Eisessig gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 Minuten bei 5°C und eine Stunde bei 40°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und mit konzentriertem Ammoniak neutralisiert. Der gebildete gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

- 55 Ausbeute: 6,90 g (91% der Theorie),
Schmelzpunkt 231–233°C

c) 4-(2-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril

- 60 34,5 g (123 mMol) 4'-Cyano-4-acetylamino-3-nitro-biphenyl werden in 1,3 l Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 2,5 g Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 40 Minuten bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und mit 2,5 l Wasser verdünnt. Die wäßrige Phase wird 5 × mit je 500 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 400 ml Eisessig gelöst und 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Einengung im Vakuum wird der Rückstand mit Ammoniak neutralisiert, der dabei gebildete weiße Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

- 65 Ausbeute: 18,35 g (82% der Theorie),
Schmelzpunkt: >250°C

d) 4-[2-Methyl-3-(3-nitro-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

2,0 g (8,6 mMol) 4-(2-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 1,12 g (10 mMol) Kalium-tert.butylat und 1,71 g (10 mMol) 3-Nitrobenzylchlorid 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser eingerührt und 3 x mit je 100 ml Eisessig extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Methylenchlorid, später mit Methylenchlorid/Ethanol (50 : 1, 25 : 1 und 19 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, der weiße Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 2,15 g (68% der Theorie).

Schmelzpunkt: 193–195°C

e) 4-[2-Methyl-3-(3-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(3-amino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

2,1 g (5,7 mMol) 4-[2-Methyl-3-(3-nitro-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) werden in 25 ml Methanol und 50 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 0,4 g Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 30 Minuten bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert, mit 10 g Kieselgel versetzt und eingedampft. Es wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Methylenchlorid, später mit Methylenchlorid/Ethanol (50 : 1 und 25 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, der weiße Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 1,55 g (81% der Theorie).

Schmelzpunkt: 160–162°C

f) 4-[2-Methyl-3-(3-benzolsulfonylamino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(3-benzolsulfonylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

1,0 g (3,0 mMol) 4-[2-Methyl-3-(3-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(3-amino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) werden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0,75 g (4,5 mMol) Benzolsulfonylchlorid und 1,0 g Triethylamin (10 mMol) 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abgedampft, der Rückstand in 100 ml Essigester aufgenommen und mit verdünnter Kochsalzlösung extrahiert. Die wäßrige Phase wird 3 x mit je 50 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Methylenchlorid, später mit Methylenchlorid/Ethanol (50 : 1, 25 : 1 und 19 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, der weiße Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 575 mg (41% der Theorie).

Schmelzpunkt: 188–190°C

g) 4-[2-Methyl-3-(3-benzolsulfonylamino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[2-Methyl-1-(3-benzolsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

565 mg (1,2 mMol) 4-[2-Methyl-3-(3-benzolsulfonylamino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(3-benzolsulfonylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) werden in 25 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abgedampft, der Rückstand wird in 20 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 1,13 g (12 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur werden 5 g Kieselgel zugegeben. Das Gemisch wird zur Trockene eingedampft und an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Methylenchlorid, später mit Methylenchlorid/Ethanol (19 : 1, 9 : 1 und 4 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, der weiße Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 335 mg (53% der Theorie).

Schmelzpunkt: sintert ab 191°C

$C_{28}H_{25}N_5O_2S \times HCl$ (495,54/531,96)

Massenspektrum: $M^+ = 496$

Beispiel 2

4-[3-(1-Benzolsulfonyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(1-Benzolsulfonyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

a) 4-[3-(1-Benzolsulfonyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(1-Benzolsulfonyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzbenzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und Methansulfonsäure-1-benzolsulfonylpiperidin-4-yl-methylester in Gegenwart von Kalium-tert.butylat in Dimethylformamid.

Ausbeute: 28% der Theorie

b) 4-[3-(1-Benzolsulfonyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(1-Benzolsulfonyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

5 Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-(1-Benzolsulfonyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(1-Benzolsulfonyl-piperidin-4-yl-methyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzbenzonitril (Isomerengemisch) und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 14% der Theorie.

$C_{27}H_{29}N_5O_2S \times HCl$ (487,60/524,10)

10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 488$

Beispiel 3

15 4-[3-[4-(3,5-Dichlor-4-amino-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-[4-(3,5-Dichlor-4-amino-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

a) 4-[2-Methyl-3-(4-nitro-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

20

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und 4-Nitro-benzylbromid.

Ausbeute: 66% der Theorie.

R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

25 b) 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-amino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1e) aus 4-[2-Methyl-3-(4-nitro-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle.

30

Ausbeute: 51% der Theorie.

Schmelzpunkt: 204–206°C

35 c) 4-[3-[4-(3,5-Dichlor-4-amino-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-[4-(3,5-Dichlor-4-amino-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-amino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) und 4-Amino-3,5-dichlorbenzolsulfonylchlorid.

40

Ausbeute: 58% der Theorie.

Schmelzpunkt: sintert ab 162°C

45 d) 4-[3-[4-(3,5-Dichlor-4-amino-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-[4-(3,5-Dichlor-4-amino-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-[4-(3,5-Dichlor-4-amino-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-[4-(3,5-Dichlor-4-amino-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

50

Ausbeute: 20% der Theorie.

$C_{28}H_{24}Cl_2N_6O_2S \times HCl$ (579,51/616,05)

Massenspektrum: $M^+ = 579$

Beispiel 4

4-[3-(4-Benzylsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Benzylsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

60 a) 4-[3-(4-Benzylsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Benzylsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-amino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) und Benzylsulfonylchlorid.

65

Ausbeute: 83% der Theorie.

Schmelzpunkt: 166–168°C

- b) 4-[3-(4-Benzylsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Benzylsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-amino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 37% der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 232°C

$C_{29}H_{27}N_5O_2S \times HCl$ (509,60/546,05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 510$

Beispiel 5

- 4-[3-[4-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-[4-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

- a) 4-[3-[4-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-[4-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-amino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) und 5-Chlorthiophensulfonylchlorid.

Ausbeute: 50% der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 152°C

- b) 4-[3-[4-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-[4-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-[4-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-[4-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 37% der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 236°C

$C_{26}H_{22}N_5O_2S_2 \times HCl$ (535,95/572,40)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 536/538$

Beispiel 6

- 4-[3-(4-Benzylloxy-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Benzylloxy-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

- a) 4-[3-(4-Benzylloxy-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]benzonitril und 4-[1-(4-Benzylloxy-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und Benzylloxybenzylchlorid.

Ausbeute: 13% der Theorie,

R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester 9 : 1)

- b) 4-[3-(4-Benzylloxy-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Benzylloxy-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-(4-Benzylloxy-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Benzylloxy-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 18% der Theorie,

Schmelzpunkt 189–191°C

$C_{29}H_{26}N_4O \times HCl$ (446,60/483,05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 447$

Beispiel 7

- 4- $\{3-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -benzamidin-diacetat und 4- $\{1-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}\}$ -benzamidin-diacetat (Isomerengemisch)
- a) 4- $\{3-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -benzonitril und 4- $\{3-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -benzonitril (Isomerengemisch)

1.20 g (35.5 mMol) 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4- $\{3-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -benzonitril (Isomerengemisch) und 915 mg (40 mMol) Diphenyllessigsäurechlorid werden in 75 ml Chlorbenzol 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Solvens im Vakuum abdestilliert, der Rückstand wird in Methylenchlorid/Ethanol (1 : 1) gelöst und an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Methylenchlorid, später mit Methylenchlorid/Ethanol (50 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, der weiße Rückstand wird mit Petrolether/Ether (1 : 1) verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 905 mg (48% der Theorie),
Schmelzpunkt: 146–148°C

- 4- $\{3-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -hydroxybenzamidin und 4- $\{3-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -hydroxybenzamidin (Isomerengemisch)

880 mg (1.7 mMol) 4- $\{3-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -benzonitril und 4- $\{3-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -benzonitril, 347 mg (5.0 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 530 mg (5.0 mMol) Natriumcarbonat werden in 50 ml Methanol 7.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch in Wasser eingerührt, der dabei gebildete weiße Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 705 mg (76% der Theorie),
R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

- c) 4- $\{3-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -benzamidin-diacetat und 4- $\{3-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -benzamidin-diacetat (Isomerengemisch)

700 mg (1.2 mMol) 4- $\{3-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -hydroxybenzamidin und 4- $\{3-[4-(2,2\text{-Diphenylacetamido})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -hydroxybenzamidin (Isomerengemisch) werden in 100 ml Eisessig gelöst und nach Zusatz von 0.5 g Palladium auf Aktivkohle (10%) 4.5 Stunden bei 60°C und 5 atm. Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der amorphe weiße Rückstand mit Ether verrieben und getrocknet.

Ausbeute: 410 mg (49% der Theorie),
Schmelzpunkt 187°C
 $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O} \times 2 \text{ CH}_3\text{COOH}$ (549.68/669.79)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 550

Beispiel 8

- 4- $\{3-[4-(\text{N-tert. Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino})\text{-benzyl}]\text{-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}\}$ -benzamidin-acetat und 4- $\{1-[4-(\text{N-tert. Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino})\text{-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}]\text{-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)}$

- a) 4- $\{3-[4-(\text{N-tert. Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino})\text{-benzyl}]\text{-benzonitril}$ und 4- $\{1-[4-(\text{N-tert. Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino})\text{-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}]\text{-benzonitril (Isomerengemisch)}$

956 mg (2.0 mMol) 4- $\{3-[4-(\text{N-tert. Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino})\text{-benzyl}]\text{-benzonitril}$ und 4- $\{1-[4-(\text{N-tert. Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino})\text{-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}]\text{-benzonitril (Isomerengemisch)}$ werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst, mit 245 mg (2.2 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 430 mg (2.2 mMol) Bromessigsäure-tert.butylester in 2 ml Dimethylformamid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, danach auf Eiswasser gegossen und 3 × mit je 50 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst und an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Methylenchlorid, später mit Methylenchlorid/Ethanol (50 : 1 und 25 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 485 mg (42% der Theorie),
R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

- b) 4- $\{3-[4-(\text{N-tert. Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino})\text{-benzyl}]\text{-hydroxybenzamidin}$ und 4- $\{1-[4-(\text{N-tert. Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino})\text{-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}]\text{-hydroxybenzamidin (Isomerengemisch)}$

Hergestellt analog Beispiel 7b) aus 4- $\{3-[4-(\text{N-tert. Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino})\text{-benzyl}]\text{-benzonitril}$, 4- $\{1-[4-(\text{N-tert. Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino})\text{-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}]\text{-benzonitril}$ und Hydroxylamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 54% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel: Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

c) 4-{3-[4-(N-tert-Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-benzamidin-acetat und 4-{1-[4-(N-tert-Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 7c) aus 4-{3-[4-(N-tert-Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-hydroxybenzamidin und 4-{1-[4-(N-tert-Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-hydroxybenzamidin und Wasserstoff/Palladium in Eisessig.

Ausbeute: 9% der Theorie.

Schmelzpunkt sintert ab 188°C

$C_{34}H_{35}N_5O_4S \times CH_3COOH$ (609,69/669,71)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 610$

Beispiel 9

4-{3-(4-Benzolsulfonylamino-3-methyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 4-{1-(4-Benzolsulfonylamino-3-methyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

a) 4-[2-Methyl-3-(4-nitro-3-methyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-nitro-3-methyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und 4-Nitro-3-methyl-benzylchlorid.

Ausbeute: 28% der Theorie.

Schmelzpunkt 186°C

b) 4-[2-Methyl-3-(4-amino-3-methyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-amino-3-methyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1e) aus 4-[2-Methyl-3-(4-nitro-3-methyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-nitro-3-methyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]benzonitril und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle.

Ausbeute: 89% der Theorie.

R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

c) 4-[2-Methyl-3-(4-benzolsulfonylamino-3-methyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-benzolsulfonylamino-3-methyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Methyl-3-(4-amino-3-methyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-amino-3-methyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]benzonitril und Benzolsulfonylchlorid.

Ausbeute: 23% der Theorie.

Schmelzpunkt: 155°C

d) 4-{3-(4-Benzolsulfonylamino-3-methyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 4-{1-(4-Benzolsulfonylamino-3-methyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[2-Methyl-3-(4-benzolsulfonylamino-3-methyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-benzolsulfonylamino-3-methyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]benzonitril (Isomerengemisch) und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender chromatographischer Reinigung mit Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig.

Ausbeute: 19% der Theorie.

Schmelzpunkt sintert ab 195°C

$C_{29}H_{27}N_5O_2S \times CH_3COOH$ (509,60/569,60)

Beispiel 10

4-{3-[4-(N-Carboxymethyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 4-{1-[4-(N-Carboxymethyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

Eine Lösung von 200 mg (0,3 mMol) 4-{3-[4-(N-tert-Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat, 4-{1-[4-(N-tert-Butyloxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 2 ml Trifluoressigsäure in Methylenchlorid werden 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens im Vakuum abgedampft, der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 125 mg (62% der Theorie).

Schmelzpunkt: sintert ab 135°C

$C_{30}H_{27}N_5O_4S \times CF_3COOH$ (553,58/667,63)

Beispiel 11

- 5 4-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-acetat und 4-{1-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)
- a) 4-[2-Methyl-3-(4-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-ethoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)
- 10 Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und 4-Brommethyl-benzoessigsäureethylester.
Ausbeute: 43% der Theorie.
R_F-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)
- 15 b) 4-[2-Methyl-3-(4-carboxy-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-carboxy-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)
- 4,05 g (10,3 mMol) 4-[2-Methyl-3-(4-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-Methyl-1-(4-ethoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 5 ml 2 N Natronlauge werden in Ethanol 45 Minuten bei 40°C gerührt. Anschließend wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit 2 N Essigsäure angesäuert. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 3,05 g (81% der Theorie),
R_F-Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)
- 25 c) 4-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und 4-{1-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril (Isomerengemisch)
- 0,75 g (1,9 mMol) 4-[2-Methyl-3-(4-chlorcarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-chlorcarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (hergestellt aus 4-[2-Methyl-3-(4-carboxy-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-Methyl-1-(4-carboxy-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Thionylchlorid) werden in 20 ml Chlorbenzol suspendiert, mit 2 ml N-Methylanilin versetzt und 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 565 mg (67% der Theorie),
R_F-Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)
- 35 d) 4-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-hydroxybenzainidin und 4-{1-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-hydroxybenzamidin (Isomerengemisch)
- 40 Hergestellt analog Beispiel 7b) aus 4-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril, 4-{1-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und Hydroxylamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 42% der Theorie,
R_F-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)
- e) 4-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-acetat und 4-{1-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)
- 50 Hergestellt analog Beispiel 7c) aus 4-{3-(4-N-Phenyl-N-methylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-hydroxybenzamidin, 4-{1-(4-N-Phenyl-N-methylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-hydroxybenzamidin und Wasserstoff/Palladium in Eisessig.
Ausbeute: 18% der Theorie,
Schmelzpunkt: 231–233°C
- 55 C₃₀H₂₇N₅O × CH₃COOH (473,60/533,60)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 474

Beispiel 12

- 60 4-[3-(4-Phenylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 4-[1-(4-Phenylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)
- a) 4-[2-Methyl-3-(4-phenylaminocarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-phenylaminocarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)
- 65 Hergestellt analog Beispiel 11c) aus 4-[2-Methyl-3-(4-carboxybenzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-Methyl-1-(4-carboxybenzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Anilin/Thionylchlorid.
Ausbeute: 50% der Theorie.

R_F-Wert: 0.35 (Kie Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b) 4-[3-(4-Phenylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-hydroxybenzamidin und 4-[1-(4-Phenylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-hydroxybenzamidin (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 7b) aus 4-[2-Methyl-3-(4-phenylaminocarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-Methyl-1-(4-phenylaminocarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Hydroxylamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 60% der Theorie.

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

c) 4-[3-(4-Phenylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 4-[1-(4-Phenylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 7c) aus 4-[3-(4-N-Phenyl-aminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-hydroxybenzamidin, 4-[1-(4-N-Phenyl-aminocarbonyl-3-methyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-hydroxybenzamidin und Wasserstoff/Palladium in Eisessig.

Ausbeute: 13% der Theorie.

Schmelzpunkt 242–244°C

C₂₉H₂₅N₅O × CH₃COOH (459.60/519.60)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 460

Beispiel 13

4-[3-(4-Naphthalin-1-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Naphthalin-1-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

a) 4-[3-[(4-Naphthalin-1-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Naphthalin-1-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-amino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Naphthalin-1-sulfonylchlorid.

Ausbeute: 49% der Theorie.

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b) 4-[3-(4-Naphthalin-1-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Naphthalin-1-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-(4-Naphthalin-1-ylsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-(4-Naphthalin-2-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 54% der Theorie.

Schmelzpunkt: 205–207°C

C₃₂H₂₇N₅O₂S × HCl (545.60/582.05)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 546

Beispiel 14

4-[3-(4-Naphthalin-2-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Naphthalin-2-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

a) 4-[3-(4-Naphthalin-2-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Naphthalin-2-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-Methyl-1-(4-aminobenzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Naphthalin-2-sulfonylchlorid.

Ausbeute: 46% der Theorie.

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b) 4-[3-(4-Naphthalin-2-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Naphthalin-2-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-(4-Naphthalin-2-ylsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-(4-Naphthalin-2-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure

re/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 52% der Theorie.
 Schmelzpunkt: 235–237°C
 $C_{32}H_{27}N_5O_2S \times HCl$ (545,60/582,05)
 5 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 546$

Beispiel 15

10 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid
 und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid
 (Isomerengemisch)

a) 4-[2-Methyl-3-(4-nitro-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-nitro-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

15 Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und 2-Nitro-5-brommethyl-benzoesäureethylester.

Ausbeute: 52% der Theorie.

R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

20 b) 4-[2-Methyl-3-(4-amino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-amino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1e) aus 4-[2-Methyl-3-(4-nitro-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-Methyl-1-(4-nitro-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Wasserstoff/Palladium.

25 Ausbeute: 65% der Theorie.

Schmelzpunkt: 182–184°C

30 c) 4-[2-Methyl-3-(4-benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Methyl-3-(4-amino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-Methyl-1-(4-amino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Benzolsulfonylchlorid.

35 Ausbeute: 90% der Theorie.

R_f -Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

d) 4-[2-Methyl-3-(4-benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[2-Methyl-1-(4-benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid
 40 (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[2-Methyl-3-(4-benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril durch Umsetzung mit Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

45 Ausbeute: 54% der Theorie.

Schmelzpunkt ab 151°C Zers.

$C_{31}H_{29}N_5O_4S \times HCl$ (567,60/604,05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 568$

Beispiel 16

4-[2-Methyl-3-(4-sulfonylamino-3-carboxy-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin und 4-[2-Methyl-1-(4-sulfonylamino-3-carboxy-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin (Isomerengemisch)

55 Hergestellt analog Beispiel 11b) aus 4-[2-Methyl-3-(4-benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[2-Methyl-1-(4-benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid durch Umsetzung mit Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 49% der Theorie.

Schmelzpunkt: ab 233°C Zers.

60 $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ (539,60)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 540$

Beispiel 17

4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-3-dimethylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-3-dimethylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

a) 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-3-dimethylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-3-dimethylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Eine Lösung von 550 mg (1.0 mMol) 4-[2-Methyl-3-(4-benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-Methyl-1-(4-benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) und 2 ml Dimethylamin in 50 ml Ethanol wird 3 Stunden in der Bombe auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand wird in Methylenchlorid/Ethanol (19 : 1) aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Methylenchlorid, später mit Methylenchlorid/Ethanol (50 : 1, 25 : 1 und 19 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, der weiße Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 215 mg (40% der Theorie).

Schmelzpunkt 131–133°C

b) 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-3-dimethylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-3-dimethylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 7b)/7c) aus 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-3-dimethylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-3-dimethylaminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Hydroxylamin-hydrochlorid/Wasserstoff.

Ausbeute: 20% der Theorie,

Schmelzpunkt ab 215°C Zers.

$C_{31}H_{30}N_6O_3S \times CH_3COOH$ (566,69/626,54)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 567$

Beispiel 18

4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-3-aminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-3-aminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

a) 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-3-aminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-3-aminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 17a) aus 4-[2-Methyl-3-(4-benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-Methyl-1-(4-benzolsulfonylamino-3-ethoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) und Ammoniak.

Ausbeute: 67% der Theorie,

Schmelzpunkt 166–168°C

b) 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-3-aminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-3-aminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 7b)/7c) aus 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-3-aminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-3-aminocarbonyl-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Hydroxylamin-hydrochlorid/Wasserstoff.

Ausbeute: 15% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 228°C Zers.

$C_{29}H_{26}N_6O_3S \times CH_3COOH$ (538,57/658,76)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 539$

Beispiel 19

4-[3-[4-(N-Acetyl-benzylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 4-[1-[4-(N-Acetyl-benzylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

a) 4-[3-(4-Benzylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Benzylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

1,07 g (3.2 mMol) 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Methyl-1-(4-amino-

benzyl)-1-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) werden in 35 ml Ethanol gelöst und mit 1 ml methanolischer Salzsäure, 340 mg (3.2 mMol) Benzaldehyd und 210 mg (3.2 mMol) Natriumcyanborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf Eiswasser gegossen und mit 2 N Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Es wird 3 × mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Solvens wird der weiße Rückstand aus Essigester/Ethanol/Petrolether (5 : 1 : 2) umkristallisiert.
Ausbeute: 915 mg (67% der Theorie),
Schmelzpunkt: 166–168°C

- 10 b) 4-{3-[4-(N-Acetyl-benzylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und 4-{1-[4-(N-Acetyl-benzylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 7a) aus 4-{3-[4-(N-Acetyl-benzylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril, 4-{1-[4-(N-Acetyl-benzylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und Acetylchlorid.

15 Ausbeute: 71% der Theorie.

R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

- 20 c) 4-{3-[4-(N-Acetyl-benzylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-acetat und 4-{1-[4-(N-Acetyl-benzylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-{3-[4-(N-Acetyl-benzylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und 4-{1-[4-(N-Acetyl-benzylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril durch Umsetzung mit Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender chromatographischer Reinigung mit Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig.

25 Ausbeute: 23% der Theorie.

Schmelzpunkt: 224–226°C

C₃₁H₂₉N₅O × CH₃COOH (487.61/547.63)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 488

- 30 Beispiel 20

4-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-acetat und 4-{1-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

- 35 a) 4'-Cyano-4-trifluoracetyl-amino-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus 4'-Cyano-4-amino-biphenyl und Trifluoressigsäureanhydrid.

Ausbeute: 73% der Theorie.

40 Schmelzpunkt: 178–179°C.

- b) 4'-Cyano-3-nitro-4-trifluoracetyl-amino-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 4'-Cyano-4-trifluoracetyl-amino-biphenyl und Salpetersäure/Eisessig. Ausbeute: 69% der Theorie.

Schmelzpunkt: 170–172°C.

- c) 4-(2-Trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril

50 Hergestellt analog Beispiel 1c) aus 4'-Cyano-3-nitro-4-trifluoracetyl-amino-biphenyl und Wasserstoff/Eisessig. Ausbeute: 98% der Theorie.

Schmelzpunkt: 230–34°C (Zers.)

- 55 d) 4-{3-[4-(N-(4-Brom-phenyl)-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und 4-{1-[4-(N-(4-Brom-phenyl)-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2-Trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und 4-Brommethyl-benzoesäure-N-(4-brom-phenyl)-methyramid.

60 Ausbeute: 46% der Theorie.

Schmelzpunkt: 91–93°C

- 65 e) 4-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-acetat und 4-{1-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

Hergestellt analog den Beispielen 7b und 7c aus 4-{3-[4-(N-(4-Brom-phenyl)-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril, 4-{1-[4-(N-(4-Brom-phenyl)-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-trifluor-

methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und Hydroxylamin-hydrochlorid/Wasserstoff.

Ausbeute: 14% der Theorie.

Schmelzpunkt: sintert ab 104°C

$C_{30}H_{24}F_3N_5O \times CH_3COOH$ (527,56/587,62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 528$

5

Beispiel 21

4-{3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-hydrochlorid und 4-{1-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

10

a) 4-[3-(4-Nitro-benzyl)-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Nitro-benzyl)-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

15

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2-Trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und 4-Nitrobenzylbromid. Ausbeute: 98% der Theorie.

R_f -Wert: 0,78 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b) 4-[3-(4-Amino-benzyl)-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Amino-benzyl)-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

20

Hergestellt analog Beispiel 1e) aus 4-[3-(4-Nitro-benzyl)-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-(4-Nitro-benzyl)-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) und Wasserstoff/Palladium.

Ausbeute: 94% der Theorie.

25

R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

c) 4-[3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

30

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[3-(4-Amino-benzyl)-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Amino-benzyl)-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) und Chinolin-8-sulfonylchlorid.

Ausbeute: 65% der Theorie.

R_f -Wert: 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

35

4-{3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-hydrochlorid und 4-{1-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

40

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 22% der Theorie.

Schmelzpunkt: 208-210°C

45

$C_{31}H_{23}F_3N_6O_2S \times HCl$ (600,62/637,07)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 601$

Beispiel 22

4-{3-[4-(N-Carboxymethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-benzimidazol-1-yl-methyl}-3H-benzimidazol-5-yl-benzamidin-trifluoracetat und 4-{1-[4-(N-Carboxymethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-benzimidazol-1-yl-methyl}-1H-benzimidazol-5-yl-benzamidin-trifluoracetat (Isomerengemisch)

50

a) 4-[3-[4-(N-tert-Butyloxycarbonylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-benzimidazol-1-yl-methyl]-3H-benzimidazol-5-yl-benzonitril und 4-[1-[4-(N-tert-Butyloxycarbonylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-benzimidazol-1-yl-methyl]-1H-benzimidazol-5-yl-benzonitril (Isomerengemisch)

55

Hergestellt analog Beispiel 8a) aus 4-[3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Bromessigsäuretert-butylester.

Ausbeute: 47% der Theorie.

R_f -Wert: 0,70 (Kieselgel; Essigester/Petrolether 1 : 1)

65

b) 4-[3-[4-(N-Carboxymethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-benzimidazol-1-yl-methyl]-3H-benzimidazol-5-yl-benzamidin-trifluoracetat und 4-[1-[4-(N-Carboxymethyl-1,2,3,4-tetrahydrochino-

lin-8-yl-sulfonylamino-benzyl]-2-trifluormethyl-benzimidazol-1-yl-methyl]-benzimidazol-5-yl-benzamidin-trifluoracetat (Isomerengemisch)

- Hergestellt analog Beispiel 7a/h) und Beispiel 10 aus 4-{3-[4-(N-tert-Butyloxycarbonylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-benzimidazol-1-yl-methyl}-3H-benzimidazol-5-yl-benzonitril, 4-{1-[4-(N-tert-Butyloxycarbonylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-trifluormethyl-benzimidazol-1-yl-methyl}-1H-benzimidazol-5-yl-benzonitril, Hydroxylamin-hydrochlorid/Wasserstoff und anschließender Esterspaltung mit Trifluoressigsäure.
 Ausbeute: 51% der Theorie.
 Schmelzpunkt: sintert ab 188°C
 $C_{33}H_{29}F_3N_6O_4S \times CF_3COOH$ (662,64/747,69)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 663$

Beispiel 23

- 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-ethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

a) 4'-Cyano-4-propionylamino-biphenyl

- Hergestellt analog Beispiel 1a) aus 4'-Cyano-4-amino-biphenyl und Propionylchlorid.
 Ausbeute: 97% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

b) 4'-Cyano-4-propionylamino-3-nitro-biphenyl

- Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 4'-Cyano-4-propionylaminobiphenyl und Salpetersäure.
 Ausbeute: 99% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,80 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

c) 4-(2-Ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril

- Hergestellt analog Beispiel 1c) aus 4'-Cyano-4-propionylamino-3-nitro-biphenyl und Wasserstoff/Eisessig.
 Ausbeute: 46% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

d) 4-[2-Ethyl-3-(4-nitro-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Ethyl-1-(4-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

- Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2-Ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und 4-Nitro-benzylbromid.
 Ausbeute: 61% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

e) 4-[2-Ethyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Ethyl-1-(4-amino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

- Hergestellt analog Beispiel 1e) aus 4-[2-Ethyl-3-(4-nitro-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-Ethyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Wasserstoff/Palladium.
 Ausbeute: 62% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

f) 4-[2-Ethyl-3-(4-benzolsulfonylamino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[2-Ethyl-1-(4-benzolsulfonylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

- Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Ethyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-Ethyl-1-(4-aminobenzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Benzolsulfonylchlorid.
 Ausbeute: 100% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,85 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 90 : 10)

g) 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-ethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

- Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[2-Ethyl-3-(4-benzolsulfonylamino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-Ethyl-1-(4-benzolsulfonylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 64% der Theorie.
 Schmelzpunkt: 185–187°C (Zers.)
 $C_{29}H_{27}N_5O_2S \times HCl$ (509,64/546,09)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 510$

Beispiel 24

4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-n-propyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Benzolsulfonylmino-benzyl)-2-n-propyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch) 5

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[2-n-Propyl-3-(4-benzolsulfonylamino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-n-Propyl-1-(4-benzolsulfonylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 10

Ausbeute: 77% der Theorie,

Schmelzpunkt: 185–187°C (Zers.)

$C_{30}H_{29}N_5O_2S \times HCl$ (523,67/560,12)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 524$ 15

Beispiel 25

4-[3-[4-(4-Methoxy-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-n-propyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-[4-(4-Methoxy-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-n-propyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch) 20

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[2-n-Propyl-3-[4-(4-methoxy-benzolsulfonylamino)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[2-n-Propyl-1-[4-(4-methoxy-benzolsulfonylamino)-benzyl]-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 84% der Theorie, 25

Schmelzpunkt 197–200°C (Zers.)

$C_{31}H_{31}N_5O_3S \times HCl$ (553,70/590,15)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 554$

Beispiel 26

4-[3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-ethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch) 30

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-ethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 35

Ausbeute: 49% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 188°C (Zers.)

$C_{32}H_{28}N_6O_2S \times HCl$ (560,69/597,14) 40

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 561$

Beispiel 27

4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch) 45

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 50

Ausbeute: 89% der Theorie,

Schmelzpunkt: 232–234°C (Zers.)

$C_{27}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (481,59/518,04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 482$

Beispiel 28

4-[3-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 4-[1-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch) 55

a) 4-[3-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch) 60

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und 4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzylbromid. 65

Ausbeute: 73% der Theorie,

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

b) 4-[3-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat und 4-[1-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat (Isomerengemisch)

Hergestellt analog den Beispielen 7b und 7c aus 4-[3-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Hydroxylamin-hydrochlorid/Wasserstoff.

Ausbeute: 59% der Theorie.

$C_{29}H_{27}N_5O_2S \times CH_3COOH$ (509,64/569,70)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 510$

10

Beispiel 29

4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

15

a) 4-[3-(4-Nitro-phenyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Nitro-phenyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

3,0 g (12,8 mMol) 4-(2-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril werden in 30 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 1,6 g (14 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2,0 g (14 mMol) 4-Fluor-nitrobenzol wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 500 ml Eiswasser wird 3 x mit je 150 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester/Cyclohexan (2 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

25

Ausbeute: 3,05 g Öl (67% der Theorie).

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Essigester)

b) 4-[3-(4-Amino-phenyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Amino-phenyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

30

Hergestellt analog Beispiel 1e) aus 4-[3-(4-Nitro-phenyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-(4-Nitro-phenyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Wasserstoff/Palladium.

Ausbeute: 82% der Theorie.

35 R_f -Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

c) 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

40 Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[3-(4-Amino-phenyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-(4-Amino-phenyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Benzolsulfonylchlorid.

Ausbeute: 79% der Theorie.

R_f -Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1 + Ammoniak)

45 d) 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

50

Ausbeute: 75% der Theorie.

$C_{27}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (481,59/518,04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 482$

55

Beispiel 30

4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-butyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-butyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

60 a) 4-[3-(4-Phthalimido-butyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Phthalimido-butyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und 4-Brombutyl-phthalimid.

Ausbeute: 37% der Theorie.

65 R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9 : 1)

b) 4-[3-(4-Aminobutyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Aminobutyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril Isomerengemisch

1,35 g (3,0 mMol) 4-[3-(4-Phthalimido-butyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-(4-Phthalimido-butyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril werden in 25 ml Ethanol suspendiert und mit 15 ml Methylamin (40%ige Lösung in Wasser) versetzt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wird das Solvens abgedampft, der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak (50 : 10 : 1, 20 : 1 : 0,5 und 9 : 1 : 0,5) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0,25 g Öl (27% der Theorie).

R_F-Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

c) 4-[3-[4-(4-Benzolsulfonylamino-butyl)]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 4-[1-[4-(4-Benzolsulfonylamino-butyl)]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[3-(4-Aminobutyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-(4-Aminobutyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Benzolsulfonylchlorid.

Ausbeute: 49% der Theorie,

R_F-Wert: 0,25 (Kieselgel; Essigester)

d) 4-[3-[4-(4-Benzolsulfonylamino-butyl)]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-[4-(4-Benzolsulfonylamino-butyl)]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-[4-(4-Benzolsulfonylamino-butyl)]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril 4-[1-[4-(4-Benzolsulfonylamino-butyl)]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 85% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 132°C

C₂₅H₂₇N₅O₂S × HCl (461,60/498,06)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 462

Beispiel 31

4-[3-(3-Benzolsulfonylamino-propyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(3-Benzolsulfonylamino-propyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-(3-Benzolsulfonylamino-propyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-(3-Benzolsulfonylamino-propyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 85% der Theorie,

C₂₄H₂₅N₅O₂S × HCl (447,57/484,04)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 448

Beispiel 32

4-[3-(2-Benzolsulfonylaminoethyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid und 4-[1-(2-Benzolsulfonylaminoethyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[3-(2-Benzolsulfonylaminoethyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril, 4-[1-(2-Benzolsulfonylaminoethyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 80% der Theorie,

C₂₃H₂₃N₅O₂S × HCl (433,54/470,01)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 434

Beispiel 33

4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid

a) 4'-Cyano-4-acetylamino-3-(4-nitrobenzyl)amino-biphenyl

1,25 g (5,0 mMol) 4'-Cyano-4-acetylamino-3-amino-biphenyl werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst, mit 2,23 g (17 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin und 1,19 g (5,5 mMol) 4-Nitrobenzylbromid versetzt und 1 Stunde auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Methylenchlorid, später mit Methylenchlorid/Ethanol (50 : 1, 25 : 1 und 19 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt, eingedampft, mit Ether verrieben und getrocknet.

Ausbeute: 785 mg Öl (5% der Theorie).
 R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b) 4-[2-Methyl-3-(4-nitro-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

5

780 mg (2,0 mMol) 4'-Cyano-4-acetylamino-3-(4-nitrobenzyl)-amino-biphenyl werden in 25 ml Eisessig gelöst und 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, durch Zusatz von Ammoniak wird der pH-Wert auf 4 eingestellt. Der gebildete weiße Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

10 Ausbeute: 525 mg (74% der Theorie).
 Schmelzpunkt: 134–136°C

c) 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

15 Hergestellt analog Beispiel 1e) aus 4-[2-Methyl-3-(4-nitro-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Wasserstoff/Palladium.

Ausbeute: 90% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

20 d) 4-[2-Methyl-3-(4-benzolsulfonylamino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Benzolsulfonylchlorid.

Ausbeute: 72% der Theorie.
 25 R_f -Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

e) 4-[3-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[2-Methyl-3-(4-benzolsulfonylamino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

30 Ausbeute: 75% der Theorie.
 $C_{28}H_{25}N_5O_2S \times HCl$ (495,50/531,95)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 496$

35 Beispiel 34

4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid

a) 4'-Cyano-4-N-acetyl-N-(4-nitrobenzyl)amino-3-nitro-biphenyl

40

4,16 g (0,1 mol) 4'-Cyano-4-N-acetylamino-3-nitro-biphenyl werden in 400 ml siedendem Aceton gelöst und mit 2,06 g (0,15 mol) Kaliumcarbonat versetzt. Nach Zugabe von 3,25 g (0,15 mol) 4-Nitro-benzylbromid wird das Reaktionsgemisch 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft und an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether, später mit Petrolether/Essigester

45 (9 : 1, 8 : 2 und 7 : 3) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt, eingedampft, mit Petrolether/Ether (1 : 1) verrieben und getrocknet.

Ausbeute: 3,85 g Öl (93% der Theorie),
 R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1 : 1)

50 b) 4-[2-Methyl-1-(4-amino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1c) aus 4'-Cyano-4-[N-acetyl-N-(4-nitrobenzyl)amino]-3-nitro-biphenyl und Wasserstoff/Palladium und anschließendem Ringschluß in Eisessig.

Ausbeute: 19% der Theorie,
 55 Schmelzpunkt: 206–207°C

c) 4-[2-Methyl-1-(4-benzolsulfonylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Methyl-1-(4-amino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Benzolsulfonylchlorid.

60 Ausbeute: 44% der Theorie,
 Schmelzpunkt: sintert ab 145°C

d) 4-[1-(4-Benzolsulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-hydrochlorid

65

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-[2-Methyl-1-(4-benzolsulfonylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 44% der Theorie.

Schmelzpunkt 240°C
 $C_{28}H_{25}N_5O_2S \times HCl$ (495,50/531,95)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 496$

Beispiel 35

4-{3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-hydrochlorid

a) 4-{3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Chinolin-8-sulfonylchlorid.

Ausbeute: 81% der Theorie.

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b) 4-{3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-{3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 70% der Theorie.

Schmelzpunkt 250–252°C

$C_{31}H_{26}N_6O_2S \times HCl$ (546,66/583,12)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 547$

Beispiel 36

4-{3-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 7c) aus 4-{3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidinhydrochlorid und Wasserstoff/Palladium.

Ausbeute: 72% der Theorie,

Schmelzpunkt: 255–257°C

$C_{31}H_{30}N_6O_2S \times HCl$ (552,66/587,16)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 551$

Beispiel 37

4-{3-[4-(2-Amino-phenyl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-hydrochlorid

a) 4-{3-[4-(2-Nitro-phenylsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Methyl-3-(4-amino-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und 2-Nitro-phenylsulfonylchlorid.

Ausbeute: 86% der Theorie,

R_f -Wert: 0,62 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b) 4-{3-[4-(2-Amino-phenyl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1e) aus 4-{3-[4-(2-Nitro-phenylsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und Wasserstoff/Palladium.

Ausbeute: 28% der Theorie,

$C_{28}H_{23}N_5O_2S$ (493,50)

Massenspektrum: $M^+ = 493$

c) 4-{3-[4-(2-Amino-phenyl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-{3-[4-(2-Amino-phenylsulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 66% der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 202°C

$C_{28}H_{26}N_6O_2S \times HCl$ (510,63/547,08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 511$

Beispiel 38

4-{3-[4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino]-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-dihydrochlorid

5

a) 4-{3-[4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino]-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 8a) aus 4-{3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und Dimethylaminoethylchlorid.

Ausbeute: 74% der Theorie.

Schmelzpunkt: sintert ab 115°C

b) 4-{3-[4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino]-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-dihydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-{3-[4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino]-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 24% der Theorie.

Schmelzpunkt: sintert ab 218°C

$C_{35}H_{35}N_7O_2S \times 2HCl$ (617,78/690,68)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 618$

Beispiel 39

25

4-{3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-hydrochlorid

a) 4-{3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril

30

Hergestellt analog Beispiel 8a) aus 4-{3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und Bromessigsäureethylester.

Ausbeute: 44% der Theorie.

Schmelzpunkt: 193–194°C

35

b) 4-{3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g) aus 4-{3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

40

Ausbeute: 76% der Theorie.

Schmelzpunkt: sintert ab 205°C

$C_{35}H_{32}N_6O_4S \times HCl$ (632,75/669,20)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 633$

45

Beispiel 40

4-{3-[4-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 11b) aus 4-{3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin-hydrochlorid und Natronlauge in Ethanol.

50

Ausbeute: 49% der Theorie.

Schmelzpunkt: sintert ab 92°C

$C_{33}H_{28}N_6O_4S \times CH_3COOH$ (604,63/664,75)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 605$

55

Beispiel 41

4-{2-Methyl-3-[4-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin

60

a) 4-{2-Methyl-3-(4-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 33a/b) aus 4'-Cyano-4-acetylamino-3-amino-biphenyl und 4-Brommethylbenzoesäureethylester sowie und anschließendem Ringschluß in Eisessig.

65

Ausbeute: 46% der Theorie.

R_f -Wert: 0,70 (Kieselgel: Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

4-[2-Methyl-3-(4-carboxy-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 11b) aus 4-[2-Methyl-3-(4-ethoxycarbonyl-benzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Natronlauge.

Ausbeute: 54% der Theorie.

R_F-Wert 0.15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

5

c) 4-[2-Methyl-3-[4-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 11c) aus 4-[2-Methyl-3-(4-carboxybenzyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und N-Phenylglycinmethylester/Thionylchlorid.

Ausbeute: 61% der Theorie.

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

10

d) 4-[2-Methyl-3-[4-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidinhydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[2-Methyl-3-[4-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 45% der Theorie.

20

Schmelzpunkt: sintert ab 155°C

C₃₃H₃₁N₅O₃ × HCl (545.60/582.05)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 546

Beispiel 42

25

4-[2-Methyl-3-[4-(N-carboxymethyl-phenylaminocarbonyl)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 11b) aus 4-[2-Methyl-3-[4-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidinhydrochlorid und Natronlauge in Ethanol.

30

Ausbeute: 28% der Theorie.

Schmelzpunkt: 235–237°C

C₃₁H₂₇N₅O₃ (517.60)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 518

Beispiel 43

35

4-[3-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-n-propyl-7-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidinacetat

a) 4-(2-n-Propyl-7-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril

40

Zu einer Suspension von 1.0 g (4.0 mMol) 2-n-Propyl-5-brom-7-methyl-3H-benzimidazol in 15 ml Toluol werden unter Stickstoff 0.14 g (0.12 mMol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), eine Lösung von 0.84 g (7.9 mMol) Natriumcarbonat in 5 ml Wasser und eine Lösung von 0.51 g (4.0 mMol) 4-Cyanophenyl-boronsäure in 3 ml Methanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird 3 × mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumcarbonatlösung und wäßrigem Ammoniak gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid + 2% Ethanol eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

45

Ausbeute: 0.32 g Öl (29% der Theorie).

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

50

b) 4-[3-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-n-propyl-7-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2-n-Propyl-7-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und 4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzylbromid.

55

Ausbeute: 89% der Theorie.

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester)

c) 4-[3-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-2-n-propyl-7-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidinacetat

60

Hergestellt analog den Beispielen 7b und 7c aus 4-[3-[4-(N-Methylbenzolsulfonylamino)-benzyl]-2-n-propyl-7-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Hydroxylaminhydrochlorid/Wasserstoff.

Ausbeute: 25% der Theorie.

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 2 : 1 + Eisessig)

C₃₂H₃₃N₅O₂S × CH₃COOH (551.72/611.78)

65

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 552

4-[3-(4-Benzolsulfonylaminomethyl-benzyl)-2,7-dimethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat

5

a) 4-Cyanobenzyl-2,7-dimethyl-5-brom-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 2,7-Dimethyl-5-brom-benzimidazol und 4-Cyanobenzylbromid.

Ausbeute: 75% der Theorie.

R_F-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

10

b) 4-Aminomethyl-benzyl-2,7-dimethyl-5-brom-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1c) aus 4-Cyanobenzyl-2,7-dimethyl-5-brom-benzimidazol und Wasserstoff/ethanolischem Ammoniak/Raney-Nickel.

15 Ausbeute: 97% der Theorie.

R_F-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1 + Ammoniak)

c) 4-Benzolsulfonylaminomethyl-benzyl-2,7-dimethyl-5-brombenzimidazol

20 Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-Aminomethyl-benzyl-2,7-dimethyl-5-brom-benzimidazol und Benzolsulfonylchlorid.

Ausbeute: 54% der Theorie.

R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1 + Ammoniak)

25

d) 4-[3-(4-Benzolsulfonylaminomethyl-benzyl)-2,7-dimethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 43a) aus 4-Benzolsulfonylaminomethyl-benzyl-2,7-dimethyl-5-brom-benzimidazol und 4-Cyanophenylboronsäure.

Ausbeute: 72% der Theorie.

30 R_F-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1 + Ammoniak)

e) 4-[3-(4-Benzolsulfonylaminomethyl-benzyl)-2,7-dimethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat

Hergestellt analog Beispiel 7b/c) aus 4-[3-(4-Benzolsulfonylaminomethyl-benzyl)-2,7-dimethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Hydroxylamin-hydrochlorid/Wasserstoff.

35 Ausbeute: 29% der Theorie.

R_F-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 2 : 1 + Eisessig)

C₃₀H₂₉N₅O₂S × CH₃COOH (523,67/560,12)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 524

40

Beispiel 45

4-[3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2,6,7-trimethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat

45

a) 2,6,7-Trimethyl-5-brom-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1c) aus 4-Brom-2,3-dimethyl-6-nitroanilin und Wasserstoff/Palladium/Eisessig.

Ausbeute: 35% der Theorie.

R_F-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

50

b) 4-(2,6,7-Trimethyl-3H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 43a) aus 2,6,7-Trimethyl-5-brombenzimidazol und 4-Cyanophenylboronsäure.

Ausbeute: 11% der Theorie.

55 R_F-Wert: 0,40 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester/Ethanol = 10 : 3)

c) 4-[3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2,6,7-trimethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 4-(2,6,7-Trimethyl-3H-benzimidazol-5-yl)-benzonitril und 4-Brommethyl-benzoesäure-N-methyl-N-(4-bromphenyl)-amid.

60 Ausbeute: 44% der Theorie.

R_F-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol 10 : 3)

d) 4-[3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2,6,7-trimethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin-acetat

65

Hergestellt analog den Beispielen 7b und 7c aus 4-[3-[4-(N-(4-Bromphenyl)-methylaminocarbonyl-benzyl)-2,6,7-trimethyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Hydroxylamin-hydrochlorid/Wasserstoff.

Ausbeute: 97% der Theorie.

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)
 $C_{32}H_{31}N_5O \times CH_3COOH$ (501,64/561,69)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 502$

Beispiel 46

4-{3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-7-carboxy-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin

a) 2-Methyl-5-brom-7-carboxy-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1c) aus 2-Acetamido-3-nitro-5-brombenzoesäure und Wasserstoff/Palladium/Eisessig.
 Ausbeute: 82% der Theorie.

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 1 : 1)

b) 2-Methyl-5-brom-7-tert.butyloxy-carbonyl-benzimidazol

Eine Mischung von 10,9 g (53 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid, 4,6 g (62 mMol) tert. Butanol und 100 mg Kupfer(I)-chlorid wird 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 60 ml Methylenchlorid zugegeben, die entstandene Lösung wird zu einer Lösung von 4,6 g (18 mMol) 2-Methyl-5-brom-7-carboxy-benzimidazol in 60 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur wird vom gebildeten Niederschlag abfiltriert, mit Methylenchlorid gewaschen und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid + 2,5% Ethanol eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
 Ausbeute: 2,3 g Öl (41% der Theorie).

R_f -Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

c) 4-[3-(4-Nitro-benzyl)-2-methyl-5-brom-7-tert.butyloxy-carbonyl-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 2-Methyl-5-brom-7-tert.butyloxy-carbonyl-benzimidazol und 4-Nitrobenzylbromid.

Ausbeute: 56% der Theorie.

R_f -Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Aceton 9 : 1)

d) 4-[3-(4-Nitro-benzyl)-2-methyl-7-tert.butyloxy-carbonyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 43a) aus 4-[3-(4-Nitro-benzyl)-2-methyl-5-brom-7-tert.butyloxy-carbonyl-benzimidazol und 4-Cyanophenylboronsäure.

Ausbeute: 73% der Theorie.

R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Aceton 9 : 1)

e) 4-[3-(4-Amino-benzyl)-2-methyl-7-tert.butyloxy-carbonyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1e) aus 4-[3-(4-Nitro-benzyl)-2-methyl-7-tert.butyloxy-carbonyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Wasserstoff/Palladium.

Ausbeute: 60% der Theorie.

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

f) 4-[3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-7-carboxy-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[3-(4-Amino-benzyl)-2-methyl-7-tert.butyloxy-carbonyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Chinolin-8-yl-sulfonylchlorid.

Ausbeute: 84% der Theorie.

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

g) 4-[3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-7-carboxy-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1f) aus 4-[3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-7-carboxy-3H-benzimidazol-5-yl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol sowie anschließender Spaltung des gebildeten Ethylesters mit Natronlauge analog Beispiel 11.b.

Ausbeute: 28% der Theorie.

$C_{32}H_{26}N_6O_4S$ (590,68)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 591$

4-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-3H-chinazolin-4-on-6-yl}-benzamidin-acetat

5

a) 2-Methyl-4-(4-chinazolin-4-on-6-yl)-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 43a) aus 2-Methyl-6-brom-chinazolin-4-on und 4-Cyanophenylboronsäure.

Ausbeute: 52% der Theorie.

Schmelzpunkt: 355–356°C

10

b) 44-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-3H-chinazolin-4-on-6-yl}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 2-Methyl-4-(4-chinazolin-4-on-6-yl)-benzonitril und 4-Brommethyl-benzoesäure-N-(4-bromphenyl)-N-methylamid.

15 Ausbeute: 46% der Theorie.

R_F-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

c) 4-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-3H-chinazolin-4-on-6-yl}-benzamidin-acetat

20 Hergestellt analog den Beispielen 7b und 7c aus 4-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-3H-chinazolin-4-on-6-yl}-benzonitril und Hydroxylamin-hydrochlorid/Wasserstoff.

Ausbeute: 97% der Theorie.

Schmelzpunkt 220–222°C

C₃₁H₂₇N₅O₂ × CH₃COOH (501,59/561,66)

25 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 502

Beispiel 48

4-{1-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-7-yl}-benzamidin-acetat

30

a) 4-(4-Cyanophenyl)-zimtsäuremethylester

17,10 g (66 mMol) 4-Brom-4'-cyano-biphenyl, 9,18 g (108 mMol) Acrylsäuremethylester, 21,92 g (2 mol) Triethylamin, 1,27 g (6,2 mMol) Tri-*o*-tolyl-phosphin und 600 mg (2,6 mMol) Palladiumacetat werden 13 Stunden unter Rück-

35 fluß erhitzt. Nach Abkühlung wird der pH-Wert durch Zusatz von 2N Salzsäure auf pH 4 eingestellt, der gebildete weiße Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Anschließend wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 11,35 g (66% der Theorie).

Schmelzpunkt: 169–172°C

40

b) 4-(4-Cyanophenyl)-phenylpropionsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 1c) aus 4-(4-Cyanophenyl)-zimtsäuremethylester und Wasserstoff/Palladium.

Ausbeute: 97% der Theorie.

Schmelzpunkt: 87–89°C

45

c) 4-(4-Cyano-phenyl)-2-nitrophenylpropionsäuremethylester und 4-(4-Cyano-phenyl)-3-nitrophenylpropionsäuremethylester (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 4-(4-Cyanophenyl)-phenylpropionsäuremethylester und Kaliumnitrat/Schwefelsäure.

50

Ausbeute: 87% der Theorie.

R_F-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester 7 : 3)

d) 7-(4-Cyanophenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on

55

Hergestellt analog Beispiel 1c) aus 4-(4-Cyano-phenyl)-2-nitrophenylpropionsäuremethylester, 4-(4-Cyano-phenyl)-3-nitrophenylpropionsäuremethylester (Isomerengemisch) und Wasserstoff/Palladium/Eisessig, und anschließender chromatographischer Trennung.

Ausbeute: 18% der Theorie.

60

Schmelzpunkt 210–212°C

e) 4-{1-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-7-yl}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 7-(4-Cyanophenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und 4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzylbromid.

65

Ausbeute: 53% der Theorie.

R_F-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

f) 4-{1-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-7-yl}-benzamidin-acetat

Hergestellt analog Beispiel 7b/c) aus 4-{1-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-7-yl}-benzonitril und Hydroxylamin-hydrochlorid/Wasserstoff.

Ausbeute: 14% der Theorie.

Schmelzpunkt: ab 178°C

$C_{30}H_{28}N_4O_3S \times CH_3COOH$ (524,58/561,07)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 525$

Beispiel 49

4-{1-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-indol-6-yl}-benzamidin-acetat

a) 4'-Cyano-4-methyl-3-nitro-biphenyl und 4'-Cyano-4-methyl-2-nitro-biphenyl (Isomerengemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 4'-Cyano-4-methyl-biphenyl und Salpetersäure/Eisessig.

Ausbeute: 100% der Theorie.

R_f -Wert: 0,30 (Kieselgel; Petrolether/Essigester 4 : 1)

b) 4-(4-Cyanophenyl)-2-nitro-phenylacetaldehyd

7,6 g (32 mMol) 4'-Cyano-4-methyl-3-nitro-biphenyl und 4'-Cyano-4-methyl-2-nitro-biphenyl werden in 35 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 11,4 g (95 mMol) Dimethylformamid-dimethylacetal und 2,28 g (32 mMol) Pyrrolidin wird das Reaktionsgemisch unter Stickstoff 8 Stunden auf 130°C erhitzt. Anschließend wird das Solvens abgedampft, der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und 2 x mit Kochsalzlösung extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das rotbraune Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 3,4 g (40% der Theorie).

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c) 6-(4-Cyanophenyl)-indol

Zu einer Lösung von 3,3 g (12,4 mMol) 4-(4-Cyanophenyl)-2-nitro-phenylacetaldehyd in 100 ml Ethanol wird eine Lösung von 20,7 g (74 mMol) Eisen-(II)-sulfat in 250 ml Wasser zugegeben und anschließend zum Rückfluß erhitzt. Zu der siedenden Lösung werden langsam 50 ml konzentriertem Ammoniak zugeotropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0,36 g Öl (13% der Theorie).

R_f -Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenchlorid)

d) 4-{1-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-indol-6-yl}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d) aus 6-(4-Cyanophenyl)-indol und 4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzylbromid.

Ausbeute: 72% der Theorie.

R_f -Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid)

e) 4-{1-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-indol-6-yl}-benzamidin-acetat

Hergestellt analog den Beispielen 7b und 7c aus 4-{1-[4-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-benzyl]-indol-6-yl}-benzonitril und Hydroxylamin-hydrochlorid/Wasserstoff.

Ausbeute: 62% der Theorie.

$C_{29}H_{26}N_4O_2S \times CH_3COOH$ (494,63/554,68)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 495$

Beispiel 50

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur ge-

gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 51

5 Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
10 Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung

15 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.
Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 52

20 Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

25 (1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
30	<u>215,0 mg</u>

Herstellung

35 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 53

40 Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

45 (1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	4,0 mg
50	<u>600,0 mg</u>

Herstellung

55 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 54

60 Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
65 (2) Milchzucker	58,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>160,0 mg</u>

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 55

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchezucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>430,0 mg</u>

Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 56

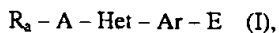
Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	<u>2000,0 mg</u>

Patentansprüche

1. Disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

A eine Phenylen- C_{1-3} -alkylengruppe, in der der Phenylteil durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl) aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte n- C_{2-6} -Alkylengruppe oder eine C_{5-7} -Cycloalkylen- C_{1-3} -alkylengruppe, in der die mit dem Rest R_a verknüpfte Methylengruppe des Cycloalkylteils durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei die Verknüpfung mit dem Stickstoffatom des Restes Het jeweils über den Alkylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen erfolgt,

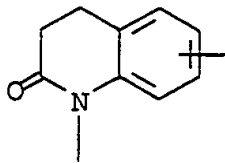
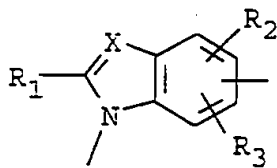
E eine Cyano- oder $R_b\text{NH}-C(=NH)$ -Gruppe, in der

R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

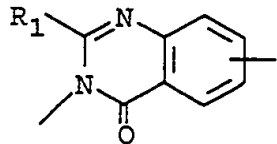
Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylenengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclen der Formel



oder



in denen

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R₂ und R₃, die gleich oder verschieden sein können,

Wasserstoffatome, C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppen und

X ein Stickstoffatom oder ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituiertes Kohlenstoffatom darstellen,

und R₄ eine Phenyl-C₁₋₃-alkoxygruppe,

eine durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Aminogruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkanoylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Diphenyl-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe substituierte Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe,

eine Phenylaminocarbonylgruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

wobei der Alkylsubstituent zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder durch einen in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-C₁₋₃-Alkylamino-Gruppe substituiert sein kann,

oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten Phenylen-C₁₋₃-alkylen- oder n-C₂₋₆-Alkylengruppe darstellt,

(a) auch eine R₄-SO₂NR₅-Gruppe,

oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten C₅₋₇-Cycloalkylen-C₁₋₃-alkylengruppen darstellt, in denen die mit dem Rest R₄ verknüpfte Methylengruppe des Cycloalkylteils durch ein Stickstoffatom ersetzt ist,

(b) auch eine R₄-SO₂-Gruppe, in denen

R₄ eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-C₁₋₃-Alkylaminogruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Aminophenylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Tetrahydrochinolyl- oder Tetrahydroisochinolylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch einen in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-C₁₋₃-Alkyl-aminogruppe substituiert sein kann,

bedeuten, wobei unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel

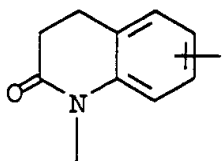
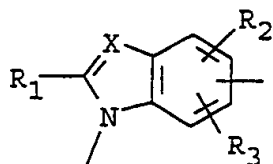
R₆-CO-O-(R₇CR₈)-OH,

in der

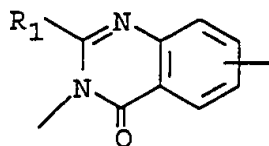
R_6 eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,
 R_7 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und
 R_8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,
 oder unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxy-
 gruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C_{1-6} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-,
 Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxy-carbonylgruppe, eine C_{1-6} -Alk-
 oxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, But-
 oxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxy-carbonyl-, Nonyloxy-carbonyl-,
 Decyloxy-carbonyl-, Undecyloxy-carbonyl-, Dodecyloxy-carbonyl- oder Hexadecyloxy-carbonylgruppe, eine Phenyl-
 C_{1-6} -alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxy-carbonyl-, Phenylethoxy-carbonyl- oder Phenylpropoxy-carbonyl-
 gruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxy-carbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxy-carbonyl- oder
 $R_6CO-O-(R_7CR_8)-O-CO$ -Gruppe, in der R_6 bis R_8 wie vorstehend erwähnt definiert sind,
 zu verstehen ist.

deren Tautomere, deren Regioisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Disubstituierte bicyclische Heterocyclus der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 A eine Phenylenmethylen-Gruppe, in der der Phenylteil durch eine Methyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Ami-
 nocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,
 eine $n-C_{2-4}$ -Alkylengruppe oder
 eine Cyclohexylenmethylen-Gruppe, in der die mit dem Rest R_8 verknüpfte Methylen-Gruppe des Cycloalkylteils
 durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei die Verknüpfung mit dem Stickstoffatom des Restes Het jeweils über den
 Methylen-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen erfolgt,
 E eine Cyano- oder $R_8NH-C(=NH)$ -Gruppe, in der
 R_8 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe darstellt,
 Ar eine Phenylengruppe,
 Het einen bicyclischen Heterocyclen der Formel



oder



in denen

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,
 R_2 ein Wasserstoffatom,
 R_3 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppen und
 X ein Stickstoffatom oder ein gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituiertes Kohlenstoffatom darstellen,

und R_8 eine Benzyloxygruppe,
 eine durch eine Benzylgruppe substituierte Aminogruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine Methyl- oder
 C_{2-3} -Alkanoylgruppe substituiert sein kann,
 eine durch eine Diphenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonylgruppe substituierte Amino- oder Methylaminogruppe,
 eine Phenylaminocarbonylgruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-2} -Alkylgruppe substituiert sein
 kann, wobei der Alkylsubstituent zusätzlich durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2-Stel-
 lung auch durch eine Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,
 oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten Phenylenmethylen- oder $n-C_{2-4}$ -Alkylengruppe darstellt,

(a) auch eine $R_4-SO_2NR_5$ -Gruppe,

oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten Cyclohexylenmethylen-Gruppen darstellt, in denen die mit dem Rest
 R_8 verknüpfte Methylen-Gruppe des Cycloalkylteils durch ein Stickstoffatom ersetzt ist,

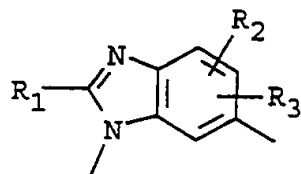
(b) auch eine R_4-SO_2 -Gruppe, in denen

R_4 eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Methoxy- oder Aminogruppe substituierte Phenylgruppe, eine
 Naphthylgruppe, eine durch zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Aminophenylgruppe, eine gegebenen-

falls durch ein α - oder Bromatom substituierte Thienylgruppe, Benzyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Tetrahydrochinolyl- oder Tetrahydroisochinolylgruppe und R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-2} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2-Stellung auch durch eine Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein kann.

deren Tautomere, deren Regioisomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Disubstituierte bicyclische Heterocyclus der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



darstellt, wobei

die übrigen Reste wie im Anspruch 1 oder 2 definiert sind,

deren Tautomere, deren Regioisomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Disubstituierte bicyclische Heterocyclus der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der A eine 1,4-Phenylenmethylen-Gruppe, in der der Phenylteil durch eine Methyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, eine n - C_{2-4} -Alkylengruppe oder

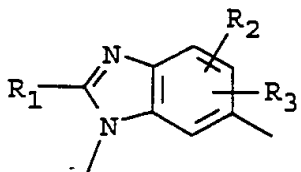
eine 1,4-Cyclohexylenmethylen-Gruppe, in der die mit dem Rest R_a verknüpfte Methylen-Gruppe des Cycloalkylteils durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei die Verknüpfung mit dem Stickstoffatom des Restes Het jeweils über den Methylen-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen erfolgt,

E eine R_b -NH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe darstellt,

Ar eine 1,4-Phenylengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



wobei

R_2 ein Wasserstoffatom und

R_3 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppen darstellen,

und R_a eine Benzoyloxygruppe,

eine durch eine Benzylgruppe substituierte Aminogruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine Methyl- oder C_{2-3} -Alkanoylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Diphenyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe substituierte Amino- oder Methylaminogruppe,

eine Phenylaminocarbonylgruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-2} -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent zusätzlich durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2-Stellung auch durch eine Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten Phenylenmethylen- oder n - C_{2-4} -Alkylengruppe darstellt,

(a) auch eine R_4 -SO₂NR₅-Gruppe,

oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten 1,4-Cyclohexylenmethylen-Gruppen darstellt, in denen die mit dem Rest R_a verknüpfte Methylen-Gruppe des Cycloalkylteils durch ein Stickstoffatom ersetzt ist,

(b) auch eine R_4 -SO₂-Gruppe, in denen

R_4 eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Methoxy- oder Aminogruppe substituierte Phenylgruppe, eine Naphthylgruppe, eine durch zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Aminophenylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom substituierte Thienylgruppe, eine Benzyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Tetrahydrochinolyl- oder Tetrahydroisochinolylgruppe und

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-2} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2-Stellung auch durch eine Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

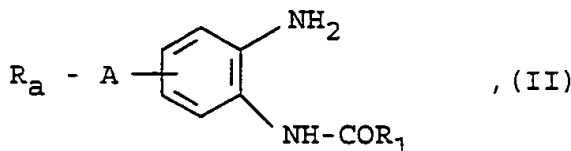
deren Tautomere, deren Regioisomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Folgende disubstituierte bicyclische Heterocyclus der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

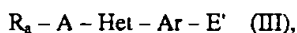
(a) 4-{3-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin und 4-{1-[4-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-benzyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin (Isomeren-gemisch),

(b) 4-{3-[4-Naphthalin-1-yl-sulfonylamino-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl}-benzamidin und 4-[1-(4-Naphthalin-1-yl-sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin (Isomeren-gemisch),

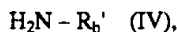
- (c) 4-[3-(Sulfonylamino-benzyl)-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin.
 (d) 4-[3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin.
 (e) 4-[3-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin.
 (f) 4-[3-[4-(2-Amino-phenyl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin. 5
 (g) 4-[3-[4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino]-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin.
 (h) 4-[3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin.
 (i) 4-[2-Methyl-3-[4-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin. 10
 (j) 4-[2-Methyl-3-[4-(N-carboxymethyl-phenylaminocarbonyl)-benzyl]-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin und
 (k) 4-[3-[4-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzyl]-2-methyl-7-carboxy-3H-benzimidazol-5-yl]-benzamidin sowie deren Salze. 15
6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in denen E eine $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt.
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen E eine $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln. 20
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen E eine $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung, einer thrombinhemmenden Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen E eine $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird. 25
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
- a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Het ein Benzimidazolylrest und E eine Cyanogruppe darstellen, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten Verbindung der allgemeinen Formel



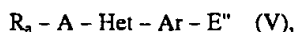
- in der
 R_a , A und R_1 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, cyclisiert wird oder
 b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe bedeutet, in der R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel 45



- in der
 A , Ar, Het und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 E' eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete $Z_1-(HN=)C$ -Gruppe bedeutet, in der
 Z_1 eine Alkoxy-, Alkylthio-, Aralkoxy- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel 50

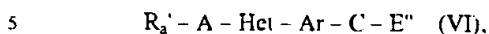


- in der
 R_b' ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt, umgesetzt wird oder
 c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel 60



- in der
 R_a , A, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 E'' eine Hydroxyamidinogruppe darstellt, reduziert wird oder
 d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R_a oder A 65

eine Carboxylgruppe enthält und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist oder R_2 oder A wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und E eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und die R_a' -A-Gruppe und E'' die für die R_a -A-Gruppe und E in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß die R_a' -A-Gruppe eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist oder E' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt und die R_a' -A-Gruppe die für die R_a -A-Gruppe in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen aufweist oder die R_a' -A-Gruppe eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und E' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der mindestens einer der Reste R_2 oder A eine Carboxylgruppe enthält und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist oder R_2 oder A wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und E eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, übergeführt wird oder

e. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe und R_2 eine durch eine Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoylgruppe substituiert ist,

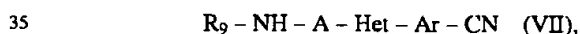
eine durch eine Diphenyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe substituierte Amino- oder C_{1-3} -Alkylaminogruppe, eine Phenylaminocarbonylgruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten Phenylen- C_{1-3} -alkylen- oder n- C_{2-6} -Alkylengruppe darstellt,

(a) auch eine $R_4-SO_2NR_5$ -Gruppe,

oder, wenn A eine der vorstehend erwähnten C_{5-7} -Cycloalkylen- C_{1-3} -alkylengruppen darstellt, in denen die mit dem Rest R_4 verknüpfte Methylengruppe des Cycloalkylteils durch ein Stickstoffatom ersetzt ist,

(b) auch eine R_4-SO_2 -Gruppe, in denen R_4 und R_5 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

R_9 die für R_4 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen aufweist, ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkanoyl- oder Diphenyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe oder eine Phenylaminocarbonylgruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann, darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

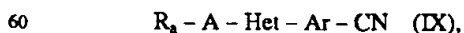
R_a' die für R_4 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen aufweist oder ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl- oder Diphenyl- C_{1-3} -alkylgruppe

oder auch, wenn X eine Carbonylgruppe und Z_2 zusammen mit einem an den Stickstoffatom des Restes R_4 gebundenen Wasserstoffatoms eine weitere Kohlenstoff-Stickstoffbinung darstellen, eine Phenylgruppe,

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und

Z_2 eine nukleophile Austrittsgruppe oder auch, wenn R_a' kein Wasserstoffatom darstellt, eine Hydroxygruppe bedeuten, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten acyliert wird oder

f. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die mindestens eine der bei der Definition der Reste R_a , A und Ar in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der $R_6-CO-O-(R_7CR_8)$ -Gruppe für eine Carboxylgruppe enthält und E eine Cyanogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

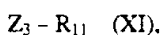
Het wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist,

R_a , A und Ar mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, daß mindestens einer der Reste R_a , A oder Ar eine Carboxylgruppe oder eine mittels eines Alkohols in eine entsprechende Estergruppe überführbare Gruppe enthält, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

R_{10} der Alkylteil einer der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der R_6 -CO-O-(R-CR₆)-Gruppe für ein Carboxylgruppe darstellt, oder mit deren Formamidacetalen oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

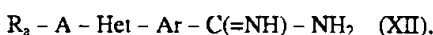


in der

R_{11} der Alkylteil einer der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der R_6 -CO-O-(R-CR₆)-Gruppe für ein Carboxylgruppe und

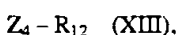
Z_3 eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

g. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die mindestens einen der bei der Definition der Reste R_3 , A, Ar und E in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_2 , A, Het und Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

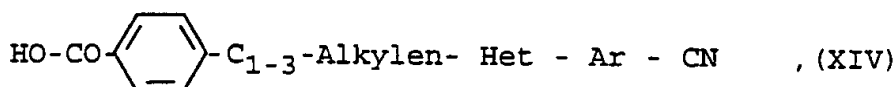


in der

R_{12} einen in vivo abspaltbaren Rest und

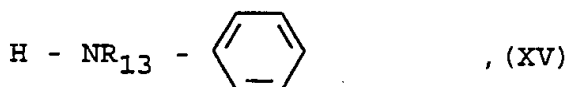
Z_4 eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

h. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe und R_4 eine Phenylaminocarbonylgruppe, die am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder durch einen in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- C_{1-3} -Alkylaminogruppe substituiert sein kann, darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

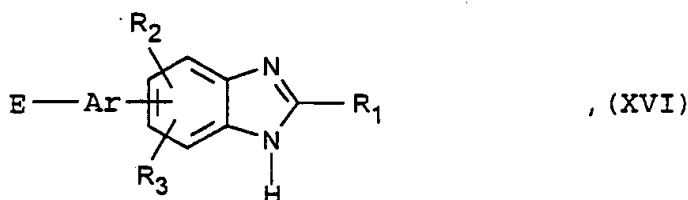
Het und Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder durch einen in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- C_{1-3} -Alkylaminogruppe substituiert sein kann, darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

i. zur Herstellung von Benzimidazolen der allgemeinen Formel I, in denen E eine Cyanogruppe darstellt, ein Benzimidazol der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_3 , Ar und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_4 und A wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

Z_4 eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe darstellt und die eine Amino- oder Iminogruppe oder eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten mo-

nosubstituier...aminogruppen enthält, mittels Alkylierung oder ...ierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe darstellt und die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in einen entsprechenden Ester oder Amid übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Regioisomere aufgetrennt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.